

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA



Enxaqueca após Acidente Vascular do Tronco Cerebral

Joana Pereira Dias Figueira Henriques Sequeira

Orientadora:
Prof.^a Doutora Isabel Pavão Martins
Prof.^a Doutora Patrícia Canhão

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em
Ciências da Dor

2016

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA



Enxaqueca após Acidente Vascular do Tronco Cerebral

Joana Pereira Dias Figueira Henriques Sequeira

Orientadora:
Prof.^a Doutora Isabel Pavão Martins
Prof.^a Doutora Patrícia Canhão

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em
Ciências da Dor

2016

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 18 de outubro de 2016.

AGRADECIMENTOS

Era impensável apresentar esta dissertação sem expressar a minha profunda gratidão a todos aqueles que, de um modo desinteressado e incondicional, me acompanharam no desenvolvimento deste trabalho. Sem o seu apoio, carinho e ajuda esta tarefa ter-se-ia tornado bastante difícil e empobrecida.

Deste modo, gostaria de agradecer em particular:

À Prof.^a Doutora Isabel Pavão Martins a orientação, o apoio, o espírito crítico, a amabilidade e a disponibilidade que sempre demonstrou.

À Prof.^a Doutora Patrícia Canhão a disponibilidade, a simpatia e a pertinência das sugestões que ao longo deste trabalho propôs.

À Direcção Clínica do Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão pelo apoio e disponibilidade sempre demonstrados.

A todos os meus colegas, amigos e familiares que, de alguma forma, contribuíram para o desenrolar deste trabalho, em especial à minha irmã e ao meu marido pela preciosa ajuda, constante incentivo, carinho, infinita paciência e confiança.

Aos meus filhos que são a minha fonte de inspiração.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE QUADROS E FIGURAS	9
PREÂMBULO	10
1. INTRODUÇÃO	11
1.1. ENXAQUECA	11
1.1.1. Breves considerações históricas	11
1.1.2. Definição	12
1.1.3. Classificação	13
1.1.4. Epidemiologia	13
1.1.5. Etiopatogenia: evolução de conceitos	14
1.2. TRONCO CEREBRAL	17
1.2.1 Anatomia e vias antinociceptivas	17
1.3. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	19
1.3.1. Definição e epidemiologia	19
1.3.2. Acidente Vascular Cerebral vertebrobasilar	19
1.4. ENXAQUECA E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	20
2. OBJETIVOS	23
3. ESTUDO	24
3.1. METODOLOGIA	24
3.1.1. Desenho de investigação	24
3.1.2. População e amostra	24
3.1.3. Procedimentos	26
3.1.3.1. Entrevistas	26
3.1.3.2. Instrumentos de medida	27
3.1.3.3. Registos dos dados	27
3.1.3.4. Análise estatística	27
3.2. RESULTADOS	28
4. DISCUSSÃO	34
5. CONCLUSÃO	36
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
7. ANEXOS	43

RESUMO

Introdução: A enxaqueca é um distúrbio neurológico frequente e incapacitante que envolve diversas estruturas neuroanatômicas, nomeadamente o tronco cerebral, cuja ativação tem sido consistentemente demonstrada em estudos de imagem, durante as crises de enxaqueca. Este achado levantou a hipótese de ser o tronco cerebral o gerador das enxaquecas.

Objetivo: Determinar o impacto das lesões vasculares do tronco cerebral no comportamento das crises de enxaqueca (enxaqueca de novo, manutenção de enxaqueca ou desaparecimento de enxaqueca prévia).

Materiais e Métodos: Desenvolveu-se um estudo retrospectivo em doentes com AVC vertebrobasilar que recorreram entre 2008 e 2013 a um Centro de Medicina de Reabilitação. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a localização da lesão (determinada por exame de imagem ou clinicamente): AVC vertebrobasilar com lesão no tronco cerebral (grupo estudo) ou AVC vertebro-basilar sem lesão no tronco cerebral (grupo controlo). Todos os pacientes foram contactados e questionados sobre a presença e características das cefaleias antes e depois do AVC. O diagnóstico de enxaqueca foi efetuado usando o questionário ID-Migraine.

Resultados: Num total de 81 doentes com diagnóstico de AVC vertebrobasilar admitidos durante um período de 5 anos, 70% eram homens com uma idade média de 55 anos na altura do AVC e com um período médio entre o AVC e a entrevista de 4,8 anos. Destes, 65 doentes foram incluídos no grupo estudo e 16 no grupo controlo. No grupo de estudo, 12 doentes (18,5 %) preenchiam os critérios de enxaqueca prévia ao AVC. Destes, 1 relatou manutenção da enxaqueca após o AVC, dois pacientes descreveram início de enxaqueca de novo e 11 pacientes (91,7%) relataram desaparecimento da enxaqueca após o AVC. No grupo controlo apenas 1 doente apresentava enxaqueca prévia que desapareceu após AVC.

Conclusão: O desaparecimento da enxaqueca foi a mudança mais frequente após AVC vertebrobasilar. As alterações no curso da enxaqueca foram, contudo, independentes da idade, sexo, tempo de seguimento ou lesão do tronco cerebral. Mais estudos são necessários para assegurar a influência e localização exata no tronco cerebral na enxaqueca.

Palavras-Chave: enxaqueca, cefaleias, acidente vascular cerebral, tronco cerebral, AVC vertebro-basilar.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a common, though disabling, neurologic disorder that involves various neuroanatomical structures. Currently, imaging studies have shown a consistent activation of the brainstem during migraine attacks raising the question of its role in attack pathogenesis.

Aim: To determine the impact of brainstem lesions in the occurrence of migraine (either producing new migraine in previous non migraineurs or change its pattern in those with previous attacks).

Methods: A retrospective study was conducted in patients with posterior circulation stroke admitted to a rehabilitation center between 2008 and 2013. Patients were divided into two groups according to the location of the lesion (determined by imaging or clinical observation): vertebrobasilar stroke with lesion in the brainstem (study group) or basilar stroke without lesions in the brainstem (control group). All patients were asked about their previous headache patterns and enquired about the onset of new headaches following stroke. Migraine headache diagnosis was conducted according to the ID-Migrane.

Results: From a total of 81 patients with the diagnosis of brainstem stroke admitted during a period of 5 years, 70% were male with a mean age of 55 years at the time of stroke and a mean follow up time since stroke onset of 4,8 years. Of these patients, 65 were included in the study group (vertebrobasilar stroke with lesion in the brainstem) and 16 were included in the control group (vertebrobasilar stroke with no lesion in the brainstem). In the study group, 12 individuals (18.5%) fulfilled the criteria for previous migraine. From those patients, one reported no change of migraine headaches characteristics after stroke and 11 patients (91,7%) reported the disappearance of previous migraine headaches. In this group, two patients with no previous migraine described the onset of migraine following stroke. In the control group, only 1 subject reported previous migraine which disappeared after stroke.

Conclusion: The disappearance of migraine headache was the most common migraine change after the onset of vertebrobasilar stroke. Changes in the course of migraine were independent of age, sex, time of follow-up or brainstem stroke. More studies are needed to ensure the influence of the brainstem in migraine.

Keywords: migraine, headache, stroke, brainstem, vertebrobasilar stroke.

LISTA DE ABREVIATURAS

a.C.	Antes de Cristo
ACP	Artéria Cerebral Posterior
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD's	Atividades de Vida Diária
CE	Crânio-encefálico
CMRA	Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão
DAC	Depressão Alastrante Cortical
d.C.	Depois de Cristo
DRt	Núcleo Reticular Dorsal
DP	Desvio-padrão
FML	Faculdade de Medicina de Lisboa
ICD	Classificação Internacional de Doenças
ID Migraine	Identification of Migraine
IHS	International Headache Society
PAG	Substância Cinzenta Periductal
PET	Tomografia Emissão de Positrão
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
RVM	Bolbo Ventromedial Rostral
SNC	Sistema Nervoso Central
SPC	Sociedade Portuguesa de Cefaleias
TAC	Tomografia Axial Computorizada

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma de seleção da população	26
Tabela 1.	Caracterização dos grupos	28
Tabela 2.	Distribuição da cefaleia / enxaqueca prévia AVC	28
Tabela 3.	Características dos doentes com enxaquecas prévias	29
Tabela 4.	Doentes com enxaqueca prévia (grupo estudo)	29
Tabela 5.	Localização do AVC nos doentes com enxaqueca prévia (grupo estudo)	30
Tabela 6.	Distribuição da cefaleia / enxaqueca pós-AVC	30
Tabela 7.	Doentes com enxaqueca pós-AVC	31
Tabela 8.	Distribuição da enxaqueca pós-AVC	31
Figura 2.	Fluxograma de alteração da enxaqueca (grupo estudo)	32
Figura 3.	Fluxograma de alteração da enxaqueca (grupo de controlo)	32
Tabela 9.	Relação entre alteração dos padrões da enxaqueca e idade, sexo, localização do AVC, e tempo de follow-up	33

PREÂMBULO

“O homem que não conhece a dor, não conhece a ternura da humanidade.”

Rousseau, Jean Jacques

Este trabalho descreve um projeto iniciado em 2013 sobre a relação entre enxaqueca e tronco cerebral.

Atualmente a origem da enxaqueca não é totalmente conhecida, o que se traduz por um fraco controlo desta patologia. Dada a sua elevada incapacidade e importante expressão social, muitos estudos têm tentado estabelecer áreas cerebrais como o seu ponto de partida e, desta forma desenvolver alvos terapêuticos preferenciais. Um dos locais que se suspeita ser fundamental na génese da enxaqueca é o tronco cerebral.

Pelos motivos descritos desenvolveu-se um trabalho em que se analisou o comportamento da enxaqueca após lesão do tronco cerebral (Acidente Vascular Cerebral).

Na introdução deste documento, antes da descrição do estudo desenvolvido, fazemos um ponto da situação sobre definição, epidemiologia e fisiopatogenia da enxaqueca. Posteriormente relembra-se a anatomia do tronco cerebral, de modo a enfatizar o seu papel como modelador da transmissão da dor e termina-se referindo a associação sobre enxaqueca e AVC (“estado atual da arte”).

Na 2ª parte do documento são definidos os objetivos do estudo, descritos os procedimentos efetuados e respetivos resultados.

Conclui-se descrevendo as limitações do estudo e as possíveis contribuições do mesmo para o esclarecimento da “origem da enxaqueca”.

1. INTRODUÇÃO

1.1. ENXAQUECA

1.1.1. Breves considerações históricas

Podemos considerar que a cefaleia acompanha o Homem desde os tempos primitivos.

Apesar da interpretação da dor assim como a sua vivência ter sofrido alterações ao longo dos séculos, o sistema nocicetivo existe desde que o Homem existe. A dor causada pelo impacto de uma pedra na cabeça pode ser tão violenta agora como no tempo das gravuras de Foz Côa, no entanto a mesma dor em contextos distintos, tem repercussões individuais e sociais diferentes.

É na Mesopotâmia em 3000 a.C. que surge o primeiro relato de enxaqueca como síndrome periódica, no entanto é Hipócrates (460-370 a.C.) que descreve um quadro semelhante à enxaqueca com aura visual e Celsus (30 d.C.) que associa o calor/frios extremos, luz, álcool como fatores desencadeantes da cefaleia. Posteriormente, ao longo do tempo, surgem descrições pormenorizadas semelhantes à definição atual de enxaqueca, detetando-se com Thomas Willis, já no século XVII, uma preocupação em estabelecer a etiologia desta entidade ^(1, 2).

Com o rápido desenvolvimento da medicina e fisiologia nos séculos XIX começam a surgir muitas teorias sobre a natureza da enxaqueca onde algumas põem em destaque causas hereditárias, inflamatórias, vasculares e nervosas. Em 1873, Edward Liveing aceita a teoria vasomotora como forma de explicar a cefaleia, no entanto a explicação dos diferentes sintomas associados passa pela “tempestade dos nervos” (aumento da instabilidade do equilíbrio dos nervos; distúrbio no centro sensorial). Gowers (1886) associa estes distúrbios a alterações das células nos centros cerebrais mais “baixos” como hipotálamo e tronco cerebral ^(1, 2).

No século XX as teorias alérgicas e psicossomáticas eram muito populares ^(1, 2).

Atualmente podemos dizer que a etiologia da enxaqueca ainda não está totalmente esclarecida, apesar do crescente investimento na investigação das ciências básicas e do desenvolvimento de melhores exames complementares de diagnóstico.

É curioso perceber que apesar das primeiras descrições de enxaqueca, tal como hoje é descrita nos compêndios de medicina, remeterem-nos a períodos tão longínquos da nossa História, o domínio do Homem moderno sobre os fenómenos biológicos, a “procura” pela correta fisiopatogenia, a tentativa de

localizar o “gerador” responsável por este distúrbio e desta forma obtermos um correto tratamento, continua a suscitar debate na comunidade científica.

Em 1982 foi fundada a International Headache Society^(3, 4) com o objetivo de promover avanços científicos nesta área e sensibilizar a comunidade internacional sobre estas perturbações.

Em Portugal, em 1985, foi proposta a criação de um grupo de trabalho dedicado ao estudo das cefaleias (Centro de Estudos de Cefaleias) que posteriormente (1997) constituiu a Sociedade Portuguesa de Cefaleias⁽⁵⁾.

A SPC pretende contribuir para a melhoria dos cuidados de saúde prestados aos doentes com cefaleias, através do apoio à atividade científica (investigação, divulgação, formação e esclarecimento) nesta área⁽⁵⁾.

1.1.2. Definição

O termo cefaleia designa um sintoma subjetivo e, conforme proposto pela IHS, pode ser definida como uma “dor localizada acima da linha orbito-meatal (ângulo externo do olho e meato auditivo externo)”. Inclui todas as algias cranianas, faciais e craniofaciais (andar superior da face).

De entre as cefaleias, a enxaqueca destaca-se como um distúrbio neurovascular complexo e incapacitante^(6, 7) que pode provocar uma ampla variedade de sintomas (sistémicos e neurológicos) antes, durante e após a cefaleia⁽⁸⁾.

Em 20% dos doentes a cefaleia é precedida ou acompanhada de sintomas neurológicos transitórios e reversíveis que se designam por aura⁽⁹⁾. A cefaleia é tipicamente descrita como pulsátil, unilateral, recorrente, severa e incapacitante. É exacerbada pela atividade física e está associada a queixas gastrointestinais e a intolerância a estímulos sensoriais.

A dificuldade na definição e diagnóstico desta entidade deve-se com a grande variabilidade de apresentação das crises entre indivíduos e no mesmo indivíduo.

Atualmente pode ser pensada como uma doença crónica com crises episódicas e com potencial para progredir para enxaqueca crónica. Está associada à perda da qualidade de vida⁽¹⁰⁾ mesmo durante os períodos entre crises.

1.1.3. Classificação

Para o correto estudo epidemiológico, fundamental como ponto de partida para qualquer investigação em Medicina, foi necessário desenvolver uma classificação universalmente aceite e de fácil aplicabilidade. Este documento foi publicado pela IHS inicialmente em 1988, tendo posteriormente sido sujeito a várias revisões. Está já disponível a terceira edição (beta)⁽¹¹⁾ (ICHD-III). Esta classificação é consensualmente utilizada em todos os estudos científicos e na prática clínica diária.

Segundo este documento as cefaleias podem ser divididas em dois tipos: primárias (sem causa identificável) e secundárias (resultantes de uma patologia identificável).

A enxaqueca é uma cefaleia primária comum e incapacitante. Segundo os critérios da ICHD-III⁽¹¹⁾, a enxaqueca tem dois principais subtipos: enxaqueca sem aura (síndrome clínica caracterizada por cefaleia com características específicas e associada a sintomas específicos) e enxaqueca com aura (sintomas neurológicos focais transitórios e reversíveis, que usualmente precedem ou por vezes acompanham a cefaleia). Esta, ainda, aceita a enxaqueca crónica, entidade caracterizada por crises de cefaleias muito frequentes, ultrapassando os 14 dias por mês, dos quais em pelo menos 8 a cefaleia tem as características da enxaqueca.

A enxaqueca caracteriza-se⁽¹¹⁾ como uma cefaleia recorrente manifestando-se em crises que duram 4 a 72 horas. As características típicas da cefaleia são: localização unilateral; carácter pulsátil; intensidade moderada ou severa, exacerbação por atividade física rotineira e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia. A evolução gradual, a duração inferior a uma hora, a mistura de características positivas e negativas e a completa reversibilidade caracterizam a aura.

1.1.4. Epidemiologia

Nos últimos anos a enxaqueca tem adquirido maior relevo a nível da saúde pública devido ao melhor conhecimento da sua epidemiologia, assim como do seu impacto social. Por estes motivos nota-se um crescente investimento no esclarecimento da etiologia e fisiopatologia desta entidade nosológica^(12, 13).

De acordo com a recente publicação do Global Burden of Disease Survey 2010 a cefaleia está entre as doenças neurológicas mais comuns e incapacitantes. A enxaqueca é o terceiro distúrbio mais prevalente e a sétima maior causa de incapacidade a nível mundial^(6, 12, 14), pelo que é indiscutível o seu impacto na economia mundial.

Estima-se que 16% da população mundial sofre de enxaqueca^(9, 15), sendo maior a incidência nas mulheres. Perto de 50% experimentarão enxaqueca em algum ponto na sua vida⁽⁸⁾. O pico de maior incidência situa-se entre os 30-40 anos, verificando-se uma diminuição progressiva da sua prevalência após os 50 anos^(9, 16).

Um estudo de base populacional efetuado em Portugal demonstrou uma prevalência de enxaqueca ao longo da vida de 16,2% (8,8% na forma pura e mais de 12,1% associada a outras formas de cefaleia)⁽¹⁷⁾.

1.1.5. Etiopatogenia: evolução de conceitos

Dada a sua elevada prevalência e grande incapacidade, muitos têm sido os esforços desenvolvidos para tentar encontrar a causa e estabelecer a correta fisiopatologia desta doença.

Teoria vascular

Inicialmente pensava-se que a componente vascular seria a causa primordial no desenvolvimento da crise na enxaqueca (teoria vascular). Segundo Willis (1664) e posteriormente Wolff (1948) a dor da enxaqueca era explicada pela vasodilatação dos vasos cranianos⁽¹⁸⁾.

Apesar da eficácia de algumas substâncias vasoativas no tratamento da cefaleia, esta hipótese nunca foi capaz de esclarecer a variedade de sintomas que precedem, acompanham ou sucedem à dor^(7, 8). Múltiplos estudos de imagem confirmaram que a vasodilatação não é fundamental para a cefaleia na enxaqueca e que a vasodilatação resulta de um fenómeno primariamente neuronal, devido à libertação de substâncias vasoativas nas terminações nervosas perivasculares^(19, 20). Estes novos dados são fundamentais no desenvolvimento de novos fármacos dirigidos a “alvos” influentes na transmissão neuronal^(18, 21).

Disfunção cortical – papel do tronco cerebral

Por outro lado vários trabalhos usando PET e RMf demonstraram que a cefaleia pode começar durante a fase de hipoperfusão e acabar antes desta se resolver^(8, 22-24). Mostraram ainda que há uma ativação de várias estruturas cerebrais antes de se iniciar a dor. Estas descobertas não são consistentes com a vasodilatação como “processo gerador” da dor, o que leva a pensar que

as alterações vasculares sejam uma consequência e não uma causa desta patologia⁽⁶⁾.

Atualmente é consensual que a enxaqueca é uma “doença do cérebro”, envolvendo estruturas como diencéfalo e tronco cerebral e não apenas de origem vascular^(6, 7, 9, 25).

Um grande e crescente corpo de evidência clínica e pré-clínica aponta para uma alteração na excitabilidade cortical como um fator subjacente determinante para o desencadear das crises⁽⁷⁻⁹⁾. Parece haver uma suscetibilidade individual e familiar para estas alterações. Os fatores genéticos parecem ter um papel relevante no desencadear das crises, uma vez que interferem com a resposta adaptativa aos estímulos sensoriais potencialmente agressivos. As pessoas com enxaqueca têm menor capacidade de habituação aos estímulos sensoriais, respondendo com uma maior excitabilidade cortical⁽⁹⁾.

A hiperexcitabilidade neuronal no córtex cerebral (especialmente na região occipital) persistente ou episódica, tem recebido forte apoio. Segundo estudos atuais podemos considerar “a enxaqueca como uma manifestação de um estado de um cérebro com excitabilidade alterada capaz de ativar a nível do tronco cerebral, o sistema trigeminovascular, em indivíduos geneticamente suscetíveis”⁽⁷⁾.

Cerca de 20% dos indivíduos com enxaqueca referem sintomas neurológicos focais transitórios entendidos como aura⁽¹¹⁾, pensa-se que este fenómeno se deve a um aumento da excitabilidade neuronal no córtex occipital (Milnerem-1958), fenómeno semelhante à depressão alastrante cortical, descrita por Leão^(24, 26) no cérebro de roedores. A DAC é entendida como uma onda lenta de despolarização (2-6 mm / min) neuronal e da glia, provocando uma inibição prolongada (15-30 minutos) da atividade cortical. Esta hipótese foi, recentemente, confirmada por estudos com ressonância magnética funcional que durante uma aura visual, mostraram alterações cerebrovasculares no córtex semelhantes à depressão alastrante cortical^(7, 24, 27). Apesar de os estudos ainda não serem conclusivos, parece que esta despolarização neuronal poderá ser provocada por uma disfunção da homeostasia iónica celular, assim como do metabolismo energético em pacientes suscetíveis sujeitos a determinados estímulos⁽²⁶⁾.

A DAC é um fenómeno sobretudo cortical, contudo existe também evidência a favor da existência de um “gerador de crises” a nível do tronco cerebral. Segundo alguns autores⁽⁹⁾ este é um dos fenómenos iniciais da crise, responsável pela ativação do sistema trigeminovascular (principal sistema nociceptivo cefálico)^(7, 9, 16, 24, 26). Ao promoverem a libertação de várias moléculas ou iões por neurónios ou células da glia (como ATP, ião hidrogénio e potássio, CGRP, óxido nítrico) a nível dos nociceptores meníngeos vasculares, desencadeiam um fenómeno semelhante a inflamação neurogenia capaz de

ativar persistentemente estes recetores. Deste modo ao ativar o sistema trigeminovascular resulta a dor da crise de enxaqueca com ou sem aura^(9, 28, 29). Este fenómeno pode automatizar-se sendo responsável pelo prolongamento, cronicidade da dor e fenómenos de alodinia (sensibilização periférica/central).

A estimulação do núcleo salivar superior do VII par (reflexo trigémeo-autonómico) pode ser a causa dos sintomas autonómicos e gastrointestinais acompanhantes da cefaleia e fundamentais na caracterização da crise de enxaqueca⁽⁹⁾.

Além das alterações funcionais relatadas e por vários autores defendidas, parece haver modificações cerebrais estruturais⁽³⁰⁻³³⁾ a elas associadas. Estas alterações corticais descritas (aumento densidade substância cinzenta a nível da protuberância e PAG e diminuição em outras áreas envolvidas no processamento afetivo) parecem ser devidas a uma resposta adaptativa dos sistemas neuronais aos repetidos insultos, característicos das crises de enxaqueca.

Pródromos e hipotálamo

Por outro lado, os sintomas que aparecem antes e depois do início da enxaqueca parecem estar relacionados com a estimulação de zonas cerebrais (como tálamo, hipotálamo) envolvidas nas funções sensorial, afetiva, endócrina e autonómica por sinais de dor intracranianos originários das meninges^(7, 25). Os estudos baseados em imagens funcionais revelaram uma ativação do hipotálamo na fase prodrómica e durante a fase de cefaleia ativação da protuberância^(6, 30).

“Gerador no tronco cerebral?”

A modificação no entendimento da enxaqueca de uma doença vascular para um distúrbio do cérebro alterou dramaticamente a fisiopatogenia da doença, por outro lado, o crescente conhecimento das vias da dor com o desenvolvimento das neurociências, levam a ponderar o tronco cerebral como modelador das enxaquecas^(9, 34-36).

Na procura incansável para determinar o local de origem desta patologia, alguns autores defendem o papel crucial dos núcleos do tronco cerebral e diencefalo na fisiopatologia^(6, 24, 37) da enxaqueca. Sabemos que o tronco cerebral tem um papel preponderante no controlo da modulação da dor, através de uma rede neuronal antinocetiva. Alterações ou disfunções envolvendo estes neuromodeladores podem ser responsáveis pelo desencadear de situações dolorosas como a enxaqueca. A apoiar esta ideia

contribuíram estudos recentes^(9, 24, 38-40) com PET que mostraram a ativação de uma área a nível da protuberância em episódios espontâneos de enxaqueca com e sem aura.

As opiniões divergem sobre a origem, o processo “iniciador”, desta patologia. No estudo de Borsook et al.⁽⁴¹⁾ é questionado se o tronco cerebral é realmente o gerador, segundo o autor a ativação do tronco cerebral não é específica desta patologia, assim como a ativação da PAG.

Por outro lado, Meyer J. et al. ao avaliarem o curso da enxaqueca com a idade⁽⁴²⁾ e verificarem a importância da rigidez vascular associada à cefaleia, realçam a importância do componente vascular nesta patologia.

O tronco cerebral pode não ser o desencadeador da cefaleia, mas está sem dúvida envolvido na sua fisiopatologia. Segundo Borsook et al., a gestão ineficaz do stress, a falha dos processos adaptativos em indivíduos suscetíveis, leva a um défice em manter a homeostasia e a um desgaste das funções cerebrais a vários níveis, nomeadamente no tronco cerebral (deficiente gestão dos inputs dolorosos) desencadeando o quadro clínico de enxaqueca⁽⁴¹⁾.

Ao longo da história, desde Hipócrates, foi possível caracterizar, definir, classificar esta patologia, mas ainda hoje a sua origem é questionada e motivo de debate científico. Apesar dos avanços científicos, ainda se desconhece na totalidade os mecanismos envolvidos.

1.2. TRONCO CEREBRAL

1.2.1 Anatomia e vias antinociceptivas

O tronco cerebral está situado na fossa posterior (infratentorial) do cérebro entre a medula e o diencéfalo. É formado pelo bulbo raquidiano, protuberância e mesencéfalo.

Dos vários núcleos de que é constituído destacam-se: os dez núcleos dos doze pares cranianos e a substância cinzenta própria do tronco cerebral (núcleo rubro, substância nigra, colículo superior e inferior, núcleo grácil, núcleo cuneiforme, núcleos pânticos, núcleos olivares, núcleo do lemnisco lateral, núcleo do corpo trapezóide e área pré-tectal). O tronco é atravessado por vários feixes nervosos (ascendentes, descendentes e de associação). Entre os feixes nervosos e núcleos existe uma rede de neurónios que constituem a formação reticular. Estes neurónios estão agrupados de acordo com a sua função e natureza bioquímica dos seus neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e dopamina). É nesta zona que se encontram núcleos da rafe, locus ceruleus, substância cinzenta periaquedutal (PAG), área tegmentar

ventral e núcleo parabraquial. Na formação reticular encontram-se, ainda, o centro do vômito, deglutição, respiratório e vasomotor.

O tronco cerebral, além de servir de passagem de vários feixes nervosos envolvidos na nociceção, tem um importante efeito modelador entre a medula, cerebelo e o córtex cerebral.

Sabe-se que a percepção da dor é um fenômeno dinâmico, envolvendo não apenas a resposta à estimulação periférica de receptores próprios (nociceção) mas o seu processamento a um nível supraspinal, estando aqui envolvidos aspectos cognitivos e emocionais, o que torna particular a experiência dolorosa.

A informação nociceptiva periférica é modulada a vários níveis do SNC (sistema supraspinal de controle de dor): pode ser inibida assim como pode ser facilitada (mecanismos descendentes inibitório ou excitatórios)⁽⁴³⁾.

A inibição/facilitação pode ser efetuada diretamente através de projeções axonais para a medula espinal ou indiretamente através de uma área situada no mesencéfalo (PAG) ou no bulbo (DRt)⁽⁴³⁾.

A PAG constitui um importante centro de integração da informação nociceptiva periférica com as influências cognitivas, emocionais e afetivas provenientes de áreas mais altas do SNC. Sabe-se que as projeções diretas da PAG para a medula são escassas, havendo uma região do tronco cerebral (RVM: constituído pelo núcleo magno do rafe central e substância reticular adjacente) que funciona como um “retransmissor” através de um sistema de neurónios ON/OFF com projeções massivas para o corno dorsal da medula^(43, 44).

É de assinalar que a dor constitui um mecanismo importante de sobrevivência, pelo que as influências facilitadoras descendentes são fundamentais para a proteção do indivíduo (podem desencadear mecanismos de fuga).

Poderá a enxaqueca ser resultado de um desequilíbrio entre as vias inibitórias/excitatórias de dor a nível do tronco cerebral?

Pensa-se que o núcleo sensorial principal do trigémio, locus ceruleus, núcleo parabraquial, cuneiforme, vestibular e colículo inferior estão envolvidos na génese da enxaqueca, pelo que estes poderão ser alvos de futuros tratamentos.

1.3. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

1.3.1. Definição e epidemiologia

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é descrito, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como o “desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios focais (ou globais) da função cerebral, com sintomas que perduram por período superior a 24 horas ou conduzem à morte, sem outra causa aparente que a de origem vascular” (OMS 2003).

Em Portugal, as doenças do aparelho circulatório continuam a ser a primeira causa de morte, apesar de segundo o relatório “Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números 2015”⁽⁴⁵⁾ o peso relativo destas ter baixado dos 30%. Ao contrário da maioria dos países europeus, a taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares é superior à das doenças isquémicas cardíacas. Em 2013, o número de óbitos por AVC foi cerca de 11751, 1773 das quais por AVC hemorrágico e 6099 por AVC isquémico.

A prevalência de AVC na população portuguesa foi de 1,9% (estudo ECOS 2013)⁽⁴⁶⁾ com maior prevalência no sexo masculino com idade entre 65 e os 74 anos.

1.3.2. Acidente Vascular Cerebral vertebrobasilar

A vascularização do tronco cerebral está dependente do território vertebrobasilar. O sistema vertebrobasilar fornece ainda ramos para cerebelo (artéria cerebelosa superior, artéria cerebelosa pósterio-inferior e antero-inferior), e como a artéria basilar termina nas artérias cerebrais posteriores, a isquemia neste território pode envolver córtex visual e temporal inferior.

A lesão isquémica é a causa mais frequente de lesão aguda a nível do tronco cerebral. O AVC do território vertebrobasilar corresponde a 23% dos AVC cerebrais (43% localizados no tronco cerebral). Estima-se que a maioria das lesões isquémicas do tronco cerebral se localiza na protuberância (27%)⁽⁴⁷⁾.

As lesões a nível do tronco cerebral podem envolver muitas estruturas expressando-se clinicamente por uma grande variabilidade de sintomas: somatosensitivos, motores, cerebelosos ou de disfunção dos nervos cranianos.

Cerca que 15% dos pacientes admitidos em unidades de reabilitação apresentam AVC do tronco cerebral⁽⁴⁸⁾.

1.4. ENXAQUECA E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Existe um grande número de estudos que sugerem uma associação entre enxaqueca (especialmente com aura) e AVC^(16, 49-54). A enxaqueca com aura em determinadas populações (mulheres, fumadoras que usam anticoncepcionais orais) parece ser um fator de risco para AVC. No entanto, os mecanismos subjacentes são pouco compreendidos e provavelmente multifatoriais^(15, 55, 56).

A dor pós-AVC é muito frequente e interfere com todo o processo de reabilitação do doente, pelo que é fundamental o seu diagnóstico e tratamento precoce. Estima-se que a sua frequência varie entre 15% a 49% nos primeiros 2 anos pós-AVC⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Os tipos de dor mais relatados são: cefaleias, omalgia e dor de origem central.

Vários estudos focam o aparecimento de cefaleias na fase aguda após o AVC⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ em cerca de 30% dos doentes, o que comprova que a associação entre cefaleia e AVC é frequente. Entre 38-54% dos doentes referem reativação de cefaleia prévia ao AVC^(61, 64). Num estudo efetuado, Vestergaard K. et al demonstraram que dos doentes com cefaleias pós-AVC isquémicos, 26,8% referiam cefaleias tipo enxaquecas e eram mais comuns no AVC vertebrobasilar.

Apesar de a cefaleia ser um conhecido e frequente sintoma no início do AVC, existem poucos estudos sobre a cefaleia persistente pós-AVC, cefaleia de novo ou alteração da cefaleia prévia ao AVC. Num estudo sobre avaliação da cefaleia em doentes com 2 anos após-AVC hemorrágico⁽⁶⁵⁾ verificou-se que a cefaleia mantém-se uma queixa frequente (54% dos doentes) dois anos após o AVC. Tem maior frequência no sexo feminino e em doentes com antecedentes de cefaleia ou história de depressão. Dos doentes com antecedentes de cefaleia (62%), **43%** referem manutenção da cefaleia, no entanto com **menor** intensidade, **19%** referem desaparecimento das queixas (destes a maioria estava relacionada com consumo agudo de álcool e enxaqueca) e 11% dos doentes referem aparecimento de cefaleia de novo (a maioria cefaleia de tensão e associada a depressão). Segundo os autores a remissão dos episódios de cefaleia poderá estar relacionada com melhor controlo dos fatores precipitantes como o álcool e disfunção a nível do sistema trigemiovascular após hemorragia intracraniana⁽⁶⁵⁾.

Em outro estudo foi avaliado a incidência e características da cefaleia de novo pós-AVC (seguimento de 3 anos pós AVC)⁽⁶⁶⁾. Dos doentes incluídos, 23% referia cefaleias prévias ao AVC e destes **48,1%** referiam **melhoria** das características da cefaleia pós-AVC. As possíveis alterações estruturais e bioquímicas desencadeadas pelo AVC podem estar na génese deste fenómeno. Após seguimento de 3 anos, **12%** dos doentes referiam cefaleia de novo pós-AVC. Destas 62% eram atribuídas ao AVC, e 50% tinham

características de cefaleia de tipo tensão⁽⁶⁶⁾. Os doentes com cefaleia prévia tinham maior risco de desenvolver cefaleia pós-AVC. A cefaleia tipo enxaqueca, assim como a cefaleia tipo tensão estavam igualmente representadas no grupo dos doentes com cefaleia de novo não atribuída ao AVC, no entanto não eram num número representativo de doentes.

Considerando o tronco cerebral como um local fundamental na génese das crises de enxaqueca, seria de prever que alterações morfológicas ou funcionais nesta região influenciem as características das crises de enxaqueca prévias ou desencadeiam novas crises tipo enxaqueca em pessoas sem antecedentes de enxaqueca.

De facto diferentes estudos^(36, 67-70) descrevem o aparecimento de cefaleias de novo, tipo enxaqueca, em mulheres com idades compreendidas entre 22 e 64 anos, após lesão vascular a nível do tronco cerebral (protuberância, mesencéfalo). Em outros estudos são descritos casos de doentes com enxaqueca após lesões de esclerose múltipla no tronco cerebral^(71, 72). Segundo estes autores a disfunção de estruturas envolvidas na modulação anti nocicetiva, localizadas no tronco cerebral, estariam na génese destas cefaleias, podendo mesmo contribuir para a sua cronicidade.

Estes estudos sugerem a associação entre lesão a nível do tronco e aparecimento de cefaleia tipo enxaqueca, no entanto são descritivos, sem grupo controlo, relatando series de 2 doentes⁽⁷¹⁾ ou apenas apresentando descrições de 1 caso clínico^(36, 67-70). São fundamentais para descrição inicial de novas associações, sugerem “pistas” de investigação, geram hipóteses, mas não estabelecem relações de causalidade e dado o número reduzido de casos não é possível tirar conclusões.

Apesar de se associar enxaqueca com AVC vertebrobasilar^(61, 62, 73), não se relacionou o local exato a nível da circulação posterior e a cefaleia tipo enxaqueca, assim como não estão descritos a influência do AVC no comportamento das cefaleias tipo enxaqueca prévia ou de “novo”.

A maioria dos estudos avalia cefaleias atribuídas ao AVC, poucos analisam o comportamento das enxaquecas prévias (não atribuída ao AVC) ao longo do tempo pós AVC^(65, 66). É pois necessário saber qual o tipo de alterações que podem surgir na enxaqueca pós AVC, não apenas a mudança de cefaleias prévias como o aparecimento de novos tipos de dor.

No nosso estudo propomos observar o comportamento da enxaqueca prévia ou de “novo” após lesão do tronco cerebral, para isso escolhemos como patologia o AVC hemorrágico ou isquémico naquela estrutura.

Ao introduzirmos um grupo de controlo podemos dissociar as alterações secundárias ao AVC das que resultam especificamente de uma lesão do

tronco, além de estabelecer a relação entre a importância da localização das lesões e a alteração do padrão de enxaqueca.

Optou-se por avaliar o comportamento da enxaqueca em doentes com AVC vertebrobasilar, mesmo sem lesão do tronco (grupo controle), porque além do comportamento da enxaqueca a nível do tronco também poderíamos observar o que se reflete nos outros territórios da circulação posterior.

2. OBJETIVOS

Sabendo que o tronco cerebral participa na fisiopatogenia da enxaqueca, colocámos a hipótese de que as lesões vasculares a este nível podem alterar o comportamento destas cefaleias em doentes após AVC.

Assim, o principal objetivo do presente trabalho é identificar mudanças no padrão de enxaqueca após AVC com lesão do tronco cerebral (grupo de estudo).

Para demonstrar que essas eventuais mudanças do padrão de enxaqueca são específicas da localização do tronco cerebral e não do AVC em geral, usou-se para comparação um grupo de doentes com AVC da circulação posterior (território vertebrobasilar) mas sem lesões do tronco cerebral (grupo de controlo).

A hipótese que colocamos, baseando-nos na participação do tronco cerebral na patogenia da enxaqueca, é que se o tronco cerebral é o gerador da enxaqueca, então a lesão a este nível pode **modificar** o padrão de enxaqueca prévia ao AVC (enxaqueca de novo ou desaparecimento de enxaqueca prévia), com maior frequência do que no grupo de controlo.

Para atingir os objetivos propostos, desenvolveu-se um estudo retrospectivo em doentes com AVC vertebrobasilar que recorreram entre 2008 e 2013 a um centro de Medicina de Reabilitação na região de Lisboa.

3. ESTUDO

3.1. METODOLOGIA

3.1.1. Desenho de investigação

Trata-se de um estudo observacional de tipo retrospectivo.

O estudo incidiu numa população de doentes observados num centro de Medicina de Reabilitação com diagnóstico de AVC vertebrobasilar durante um período de 5 anos (entre 2008 e 2013). Os doentes foram divididos em dois grupos: com lesão do tronco cerebral (grupo de estudo) e sem lesão do tronco cerebral (grupo controlo).

Após identificação da amostra, os processos clínicos foram revistos para recolha dos dados relacionados com o AVC, e os doentes foram contactados para recolha de dados referentes às dores de cabeça pré e pós-AVC.

O estudo foi avaliado pela comissão de ética do CMRA e comissão mista CHLN/FMLUL, tendo tido a respetiva aprovação.

3.1.2. População e amostra

Foi efetuada uma pesquisa na base de dados dos doentes (maiores de 18 anos) observados no Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão (CMRA), entre o período de janeiro de 2008 e abril 2013, com o diagnóstico de acidente vascular cerebral (no CMRA são classificados usando ICD 9 com os códigos: 438,437, 434, 433, 432, 431).

CrITÉRIOS de seleção

Foram identificados 1489 doentes com o diagnóstico de AVC, dos quais foi possível avaliar os processos clínicos de 1358 doentes. Destes processos clínicos, selecionaram-se os casos com acidente vascular cerebral vertebrobasilar observados em consulta até 2013, isquémicos ou hemorrágicos. Para inclusão no estudo, era necessário existir informação sobre estudo de imagem cerebral que confirmasse a etiologia vascular e a localização da lesão no território vertebrobasilar.

Considerou-se critério de exclusão a existência de lesões cerebrais na TAC/RM sugestivas de AVC noutras localizações cerebrais ou a presença de lesões isquémicas recentes (segundo informação de exame de imagem) em vários

territórios vasculares (vertebrobasilar e carotídeo). Foram ainda excluídos os doentes com grau de incapacidade grave que não permitia recolher a informação, institucionalizados, com traumatismo craniano associado ao AVC, falecidos ou sem contacto.

A identificação precisa do território vertebrobasilar afetado, assim como a divisão em 2 grupos (estudo e controlo) baseou-se na apresentação clínica e no exame de imagem cerebral (TAC e/ou RM) descrito no processo.

Quando o exame de imagem cerebral não demonstrava a lesão no tronco cerebral, recorreu-se à descrição clínica para determinar se havia compromisso do tronco cerebral. Considerou-se que havia compromisso do tronco cerebral quando os sintomas ou sinais eram específicos de lesão do tronco cerebral, ou quando a semiologia apresentada configurava uma das síndromes clínicas do tronco cerebral.

Consideraram-se os seguintes sintomas ou sinais típicos do compromisso do tronco cerebral: disfonia; disfagia; soluços; ataxia; nistagmo; síndrome de Horner; diplopia; parésia do olhar conjugado para o lado da lesão; oftalmoparésia internuclear ou a síndrome de um-e-meio; skew deviation; limitação dos movimentos verticais; alterações da consciência ou da respiração. Alguns destes sintomas ou sinais (exemplo, síndrome de Horner, alteração da respiração) deveriam estar associados a outros sinais para se poderem atribuir a disfunção do tronco cerebral. Por outro lado, para sintomas e sinais como o desequilíbrio, ataxia e nistagmo serem considerados atribuíveis a lesão do tronco cerebral, o exame de imagem tinha que excluir lesão do cerebelo.

A associação de vários sintomas e sinais em cada doente permitiu ainda classificar o AVC localizado no tronco cerebral, sempre que configuravam síndromes típicos: síndrome latero-bulbar (síndrome de Wallenberg); síndrome bulbar mediano; lesão paramediana pôntica (síndrome de Millard-Gubler); enfarte paramediano do mesencéfalo; lesão bilateral da protuberância ou do mesencéfalo (nos casos mais graves manifestando-se como síndrome de locked-in).

Nos casos duvidosos foi feita uma decisão de consenso entre os investigadores. Se não existia informação suficiente, o doente era excluído por impossibilidade de o classificar em grupo de estudo ou de controlo.

Incluiu-se no grupo de estudo 65 doentes e no grupo controlo 16 doentes (figura 1).

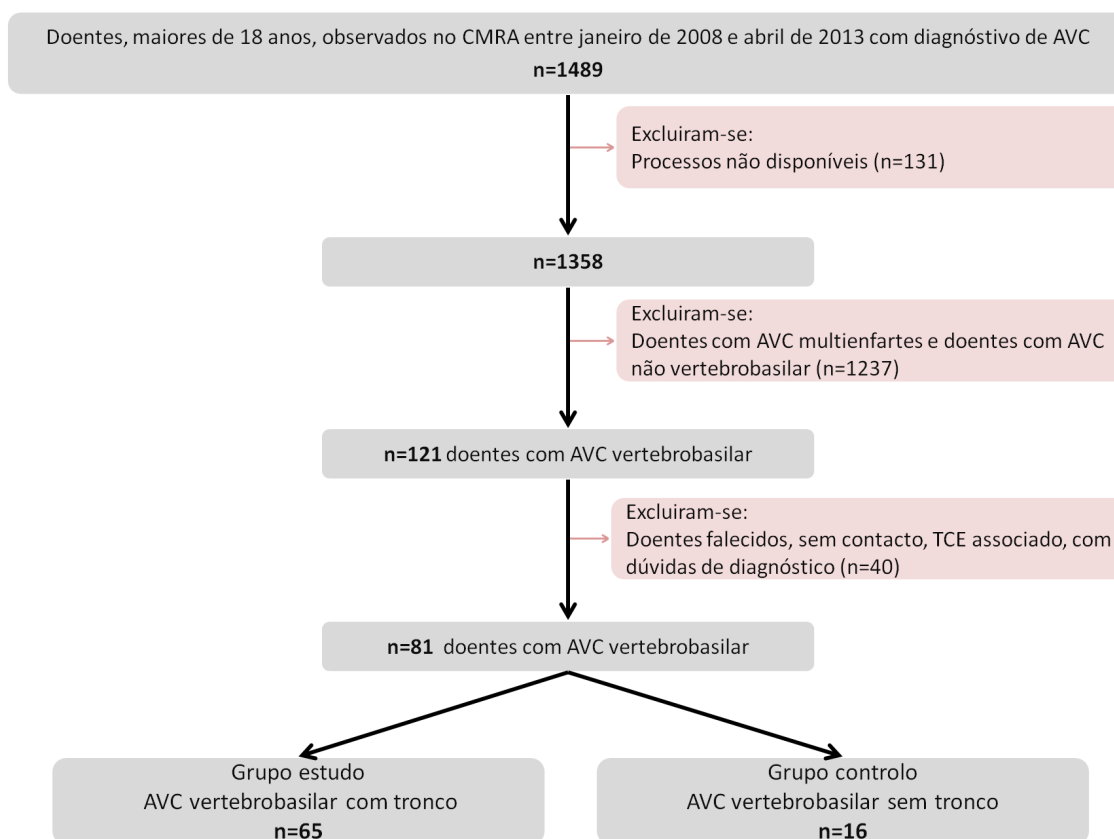


Figura 1. Fluxograma de seleção da população

3.1.3. Procedimentos

Após identificada a amostra, consultaram-se os registos clínicos para recolher dados sobre as características demográficas e clínicas (idade na data de entrevista, sexo, idade na data do AVC) e efetuou-se entrevista telefónica aos 81 doentes incluídos no estudo.

3.1.3.1. Entrevistas

Os doentes/cuidador foram contactados telefonicamente, e informados das características do estudo, tendo consentido verbalmente na sua participação⁽⁷⁴⁾.

Foram interrogados sobre a presença de cefaleia antes e após-AVC. Caso a resposta fosse afirmativa, efetuava-se a sua caracterização (intensidade,

frequência, incapacidade, sintomas acompanhantes) (ficha de avaliação em anexo).

Se o doente tivesse diagnóstico sugestivo de enxaqueca prévia ao AVC e se a mantinha pós-AVC com as mesmas características era incluído no grupo “manutenção” da enxaqueca, se tinha desaparecido no grupo “perda” de enxaqueca. Os doentes sem antecedentes pessoais de enxaqueca que após-AVC referissem cefaleias com características sugestivas de enxaqueca eram incluídos no grupo enxaqueca “de novo”.

3.1.3.2. Instrumentos de medida

Para efetuar o diagnóstico de enxaqueca foi aplicada a versão portuguesa do questionário ID-Migrane⁽⁷⁵⁾, instrumento de rastreio para a enxaqueca. Este questionário baseia-se na resposta a três perguntas sobre os sintomas acompanhantes da cefaleia correspondendo 1 ponto por cada afirmação positiva. Caso a pontuação final seja superior ou igual a 2 estamos presentes um teste de diagnóstico positivo. É de fácil e rápida aplicação e está validado na nossa população⁽⁷⁵⁾.

3.1.3.3. Registos dos dados

Com os dados obtidos foi preenchida uma ficha de avaliação (anexo) e posteriormente procedeu-se à criação de uma base de registo.

3.1.3.4. Análise estatística

A análise dos resultados obtidos foi efetuada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 21. Foi feita análise estatística descritiva dos dados (avaliadas as medidas de tendência central, dispersão e de assimetria). Para estabelecer associações ou diferenças entre grupo de estudo e grupo controlo (estatística inferencial), foram usados os testes de associação Qui-quadrado ou teste de Fisher para comparar variáveis nominais dependendo do tamanho do grupo e teste t para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney para comparar variáveis contínuas. Para valores de $p < 0.05$, o resultado foi considerado estatisticamente significativo. Tentou-se estabelecer a contribuição de algumas variáveis (idade no AVC, sexo, follow-up e AVC do tronco) para a modificação da enxaqueca pós-AVC através da análise de regressão logística.

3.2. RESULTADOS

Caracterização da população

Do total da população incluída no estudo (n=81) a maioria era do sexo masculino (70.4%), a idade média na altura da entrevista era de 60.15 ± 13.69 anos e no AVC de 55.32 ± 14.53 anos. O período médio entre o AVC e a entrevista foi de 4.8 anos.

Os doentes com AVC vertebrobasilar (n=81) foram divididos em 2 grupos: grupo de estudo que representa os doentes com AVC do tronco (podendo ter lesões em outras localizações) e grupo controlo (doentes sem lesões a nível do tronco cerebral).

Tabela 1. Caracterização dos grupos

	Grupo estudo (n=65)	Grupo controlo (n=16)	p
Homens/Mulheres	46/19	11/05	p=.88
Idade média na entrevista (DP)	59.42 ± 13.96	63.13 ± 12.47	p=.34
Idade média no AVC(DP)	54.89 ± 15.12	57.06 ± 12.15	p=.60
Tempo médio de Follow-up em anos (DP)	4.59 ± 3.88	5.44 ± 3.74	p=.43

DP: desvio padrão

Em ambos os grupos verificamos uma predominância do sexo masculino. Não se verificaram diferenças estatísticas entre os dois grupos em relação à idade no AVC e entrevista, assim como ao período entre AVC e entrevista (tabela 1).

Existência de cefaleias e enxaqueca prévia

Trinta e seis doentes (44%) referiam cefaleias prévias ao AVC (tabela 2). Destes, treze (16%) cumpriam critérios de diagnóstico sugestivo de enxaqueca, com base na versão portuguesa da ferramenta ID-Migrane.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, em relação à existência de cefaleia ou enxaqueca, nos dois grupos.

Tabela 2. Distribuição da cefaleia / enxaqueca prévia AVC

	Grupo Estudo (n=65)	Grupo Controlo (n=16)	p*	Total (n=81)
Cefaleia prévia (S:N)	29 : 36 (44.6%)	7 : 9 (43.8%)	p=.95	36 : 45 (44%)
Enxaqueca prévia (S:N)	12 : 53 (18.5%)	1 : 15 (6.3%)	p=.24	13 : 68 (16%)

Nota: S (sim), N(não), p* teste de diferenças

Caracterização dos doentes com enxaqueca prévia nos dois grupos

No grupo de estudo, verificou-se predomínio dos doentes do sexo masculino com enxaqueca prévia (tabela 3). Apesar de este número ser superior ao das mulheres, a prevalência nestas doentes é superior (5/19 vs 7/46).

Tabela 3. Características dos doentes com enxaquecas prévias

	Grupo estudo (n=12)	Grupo controlo (n=1)
Homens/Mulheres	7/5	1/0
Idade média na entrevista (DP)	61.33 ± 15.38	61.00
Idade média no AVC(DP)	55.92 ± 18.10	58.00
Tempo médio de Follow-up em anos (DP)	5.42 ± 5.53	3.00

DP: desvio padrão

Foi possível constatar que no grupo de estudo, os doentes com enxaqueca prévia tinham uma média de idade ligeiramente superior (1.9 anos) em relação aos doentes sem enxaqueca prévia.

O único doente do grupo controlo com características de enxaqueca prévia (ID-Migraine igual a 3) era um homem, com 58 anos na altura do AVC (AVC do cerebelo), que referia antecedentes de cefaleias intensas acompanhadas de fotofobia, náuseas e vômitos e incapacidade funcional.

As características da enxaqueca prévia dos doentes incluídos no grupo de estudo (n=12) estão representadas na tabela 4. A maioria dos doentes tinha, antes do AVC, mais de 1 episódio de enxaqueca por mês (75%) com intensidade forte e incapacitante.

Tabela 4. Doentes com enxaqueca prévia (grupo estudo)

Paciente	Sexo	Intensidade	Frequência	ID Migraine	Fotofobia	Nauseas ou vômitos	Incapacidade
7	M	forte	> 1 M	3	Sim	Sim	Sim
23	M	forte	> 1M	2	Sim	Não	Sim
50	F	forte	> 1M	3	Sim	Sim	Sim
61	M	forte	< 1M	2	Sim	Não	Sim
75	F	média	NA	2	Sim	Não	Sim
89	M	forte	> 1M	3	Sim	Sim	Sim
93	F	forte	NA	2	Não	Sim	Sim
123	M	forte	> 1M	3	Sim	Sim	Sim
129	M	forte	> 1M	2	Sim	Não	Sim
143	F	forte	> 1M	3	Sim	Sim	Sim
158	M	forte	> 1M	3	Sim	Sim	Sim
159	F	forte	> 1M	2	Não	Sim	Sim

A tabela 5 assinala a localização do AVC nos doentes com enxaqueca prévia. A maioria sofreu AVC da protuberância.

Tabela 5. Localização do AVC nos doentes com enxaqueca prévia (grupo estudo)

Paciente	Sexo	Tipo AVC	Localização
7	M	Isquémico	Bulbo
23	M	Hemorragico	Bulbo
50	F	Hemorragico	Protuberância
61	M	Isquémico	Bulbo + protuberância + mesencéfalo + cerebelo+ tálamo
75	F	Isquémico	Bulbo + protuberância + mesencéfalo + cerebelo+ tálamo
89	M	Isquémico	Protuberância
93	F	Isquémico	Protuberância
123	M	Isquémico	Bulbo
129	M	Isquémico	Protuberância
143	F	Isquémico	Protuberância
158	M	Hemorragico	Protuberância
159	F	Isquémico	Tronco + mesencéfalo + cerebelo

Existência de cefaleias e enxaqueca pós-AVC

Após o AVC, considerando o total dos doentes incluídos no estudo (n=81), verificámos que 13 doentes (16%) referiam cefaleias (tabela 6).

Tabela 6. Distribuição da cefaleia / enxaqueca pós-AVC

	Grupo Estudo (n=65)	Grupo Controlo (n=16)	<i>p</i> *	Total (n=81)
Cefaleia pós-AVC (S:N)	11:54 (16.9%)	2:14 (12.5%)	<i>p</i> =.67	13:68 (16%)
Enxaqueca pós-AVC (S:N)	3:62 (4.6%)	0:16 (0%)	<i>p</i> =.38	3:78 (3.7%)

Nota: S (sim), N(não), *p** teste de diferenças

Caracterização dos doentes com enxaqueca pós-AVC nos dois grupos

No grupo controlo não existiam doentes com diagnóstico de enxaqueca pós-AVC (tabela 6), no grupo estudo apenas 3 doentes cumpriam critérios estabelecidos pelo ID-Migraine para considerar a cefaleia como provável enxaqueca.

Destes doentes, dois eram do sexo masculino com idade jovens na altura do AVC (31 anos e 28 anos) e a doente do sexo feminino tinha 67 anos na altura do AVC. O follow-up registado foi de 9, 3 e 3 anos respetivamente (tabela 7).

A enxaqueca pós-AVC, em todos os doentes, era acompanhada por fotofobia e incapacidade importante nas AVD's (tabela 7).

Tabela 7. Doentes com enxaqueca pós-AVC

Paciente	Sexo	Intensidade	Frequência	ID Migraine	Fotofobia	Nauseas ou vômitos	Incapacidade
2	F	forte	> 1 M	3	Sim	Sim	Sim
34	M	forte	> 1 M	2	Sim	Não	Sim
158	M	forte	> 1 M	3	Sim	Sim	Sim

Modificação do padrão de enxaqueca

Após a constatação da redução do número de doentes com enxaqueca pós-AVC, tornou-se fundamental compreender e caracterizar o comportamento da enxaqueca prévia ao AVC e entender se surgiu enxaqueca de “novo” ou se se verificou apenas uma “perda” de enxaqueca pós-AVC.

Após o AVC, constatámos que dos doentes com enxaqueca (15/81) apenas 1 mantinha as mesmas queixas e que 80% dos que tinham enxaqueca (12/15) deixaram de ter queixas sugestivas de enxaqueca pós-AVC vertebrobasilar, (tabela 8). Dois doentes sem antecedentes de enxaqueca passaram a ter queixas sugestivas de enxaqueca de acordo com o questionário ID-Migrane (2/68 – 3%) (tabela 8).

O doente que manteve enxaqueca tinha 31 anos (idade na entrevista) com apenas um follow-up de 3 anos (mais baixo que a média 5 anos). Apresentava sequelas de AVC hemorrágico protuberancial (cavernoma).

Os doentes que passaram a ter enxaqueca tinham uma idade média na entrevista (55 anos) inferior aos que deixaram de ter enxaqueca (58 anos).

Considerando os dois grupos em estudo podemos constatar que 92.3% dos doentes perderam a enxaqueca, sendo que apenas 2 doentes do grupo estudo referem enxaqueca de “novo” (3.8 %) (tabela 8).

Tabela 8. Distribuição da enxaqueca pós AVC

	Grupo estudo (n=65)	Grupo controle (n=16)	p	Total (n=81)
"Perda" da enxaqueca (S:N)	11:1 (91.7%)	1:0 (100%)	.29	12:1 (92.3%)
Enxaqueca "de novo" (S:N)	2:51 (3.8%)	0	-	2:51 (2.9%)
"Alteração" da enxaqueca (S:N)	13:52 (20%)	1:15 (6.25%)	.20	14:67 (17.3%)

Em resumo, as alterações verificadas nos padrões da enxaqueca nos dois grupos encontram-se espelhadas nas figuras abaixo.

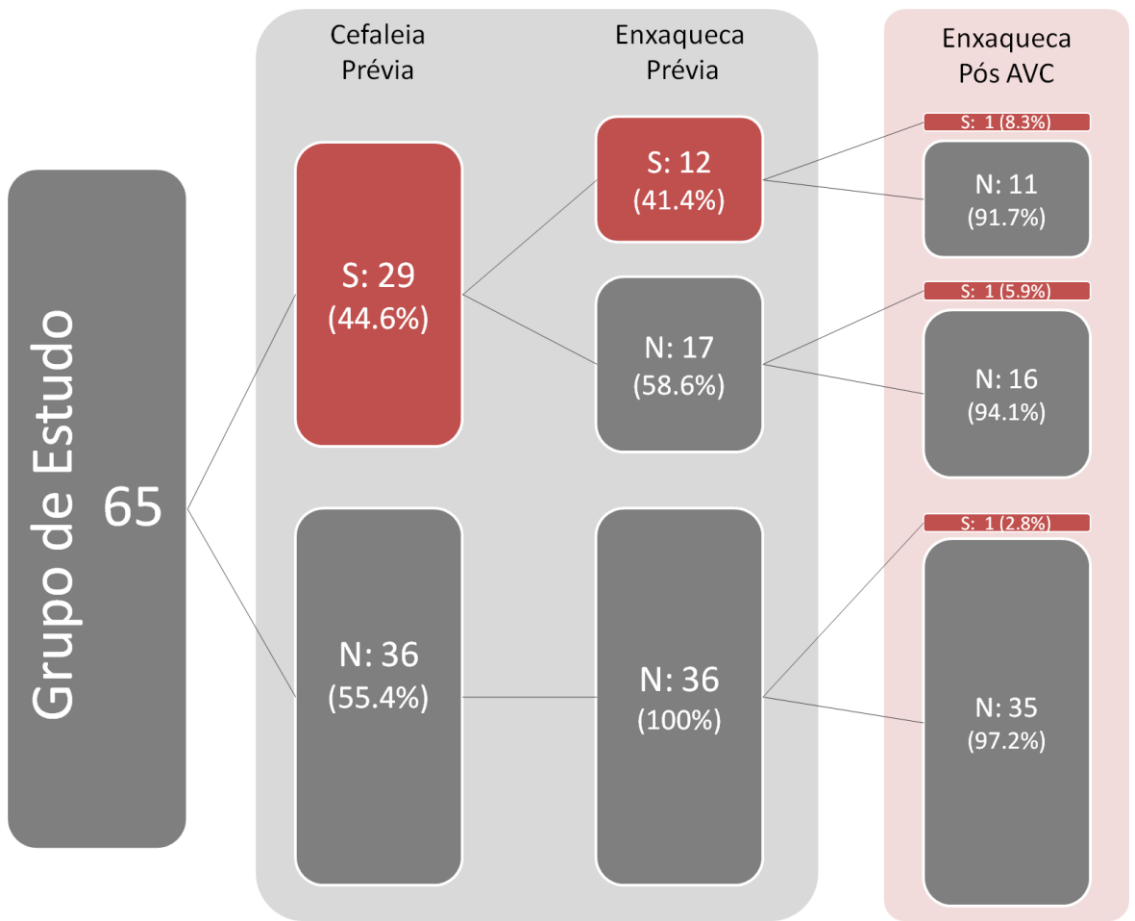


Figura 2. Fluxograma de alteração da enxaqueca (grupo estudo)

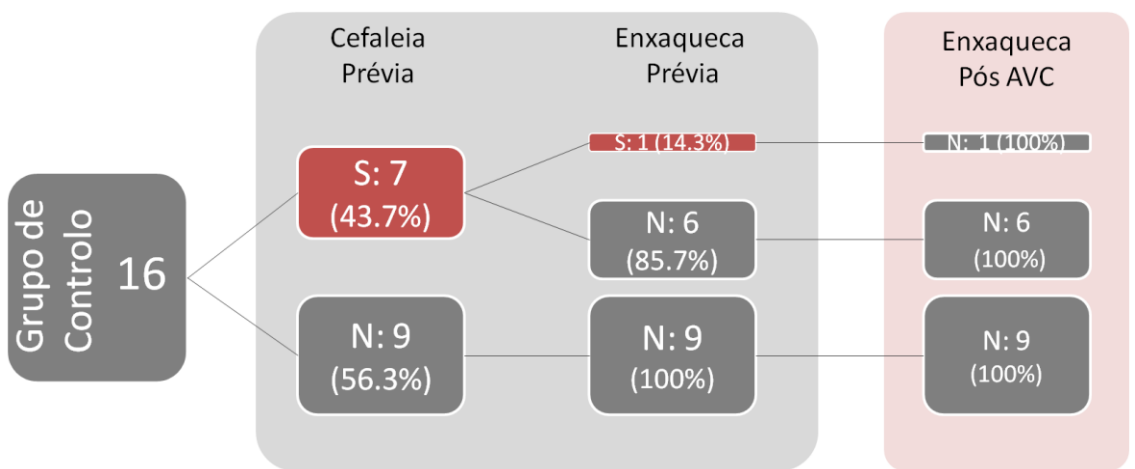


Figura 3. Fluxograma de alteração da enxaqueca (grupo de controle)

Não foi possível estabelecer uma associação significativa entre AVC do tronco (grupo estudo) e a perda de enxaqueca ($p=.44$), assim como não se verificaram diferenças estatísticas entre os dois grupos.

Não foi possível identificar a influência de fatores como AVC do tronco, sexo, idade no AVC ou follow-up na mudança do padrão de enxaqueca (tabela 9).

Tabela 9. Relação entre alteração dos padrões da enxaqueca e idade, sexo, localização do AVC, e tempo de follow-up

Variável dependente	R2	Variável independente	p	Exp(B)	95% I.C. EXP(B)	
					Lower	Upper
"Perda" da enxaqueca	.108	AVC do tronco	.220	3.912	.442	34.614
		Sexo	.239	2.209	.591	8.255
		Idade no AVC	.149	1.040	.986	1.098
		Follow-up	.166	1.011	.996	1.026
"Alterações" da enxaqueca	.117	AVC do tronco	.160	4.714	.543	40.945
		Sexo	.176	2.361	.681	8.189
		Idade no AVC	.211	1.032	.982	1.084
		Follow-up	.161	1.010	.996	1.024

4. DISCUSSÃO

A cefaleia é um sintoma relativamente comum após AVC, como descrito em vários estudos, afeta 10,8 – 23,3% dos doentes, 2 anos após AVC^(58, 59, 66).

No nosso estudo, com um follow up de 5 anos, a cefaleia foi reportada em 16% dos doentes.

A prevalência de enxaqueca no nosso estudo está de acordo com a prevalência da enxaqueca na população em geral ou ligeiramente superior o que poderá estar de acordo com o papel da enxaqueca como fator de risco para AVC^(16, 49-54) e AVC a nível do tronco cerebral⁽⁶¹⁾.

Segundo vários estudos a prevalência da enxaqueca aumenta com a idade, verificando-se uma inversão desta tendência após os 40 anos. Entre os 50-59 anos ainda afeta 20% de doentes do sexo feminino e 7 % do sexo masculino^(76, 77) Num estudo de Lantz e colaboradores⁽⁷⁸⁾ em que foi avaliada a prevalência da enxaqueca numa população de doentes, 6 meses após AVC (não foi diferenciada a localização anatômica do AVC), constatou-se que esta era comparável á prevalência de enxaqueca da população em geral.

O principal objetivo desta investigação era avaliar o comportamento da enxaqueca após alteração estrutural e funcional do tronco cerebral. Após o AVC, assistiu-se ao desaparecimento da enxaqueca prévia em ambos os grupos (92,3%). Apenas um doente, um jovem de 31 anos incluído no grupo de estudo e com um período de follow-up inferior à média (3 anos), manteve as crises de enxaqueca após AVC. Não sabemos se este comportamento se irá manter ao longo do tempo, dada a tendência verificada nos restantes doentes.

A tendência para o desaparecimento das crises foi também documentada no estudo de Ferro e colaboradores, em que após seguimento de 2 anos depois de AVC hemorrágico, as cefaleias pós AVC eram menos severas e frequentes do que as cefaleias prévias. Em 19 % dos doentes verificou-se uma remissão das cefaleias. Neste grupo estavam incluídas as enxaquecas.

No estudo de Hansen e colaboradores⁽⁶⁶⁾ a cefaleia de novo pós AVC foi reportada em 11.7% dos doentes, no entanto a cefaleia de novo (3 anos de follow-up) não relacionada com AVC surgiu em 4,5% dos doentes repartidos de igual numero entre enxaqueca e cefaleia de tensão. Também neste estudo se verifica uma diminuição da gravidade das cefaleias prévias.

A maioria dos estudos, que avaliam o aparecimento de enxaqueca “de novo” pós-AVC do tronco, são estudos-caso^(37, 68-71). No nosso estudo só em dois doentes do grupo estudo (3.8%) surgiu referência a enxaqueca “de novo”.

Apesar do nosso estudo sugerir uma alteração do padrão de enxaqueca prévia (desaparecimento dos sintomas sugestivos de enxaqueca) principalmente nos doentes com alterações a nível da região vertebrobasilar (protuberância), o que aponta para a contribuição desta região anatómica na génese da enxaqueca, não foi possível relacionar estatisticamente a alteração do padrão de enxaqueca com AVC do tronco, idade, sexo ou tempo de follow-up.

Existem vários motivos para o desaparecimento das crises de enxaqueca pós AVC, como a terapêutica persistente com antiagregantes, que mostrou ser preventiva da enxaqueca, a mudança de estilos de vida para comportamentos mais saudáveis, nomeadamente a diminuição do consumo de álcool e a mudança dos hábitos alimentares, e o melhor controlo dos factores de risco vascular como a hipertensão arterial. Estes factores não foram estudados directamente mas assumiu-se que não teriam diferença entre os dois grupos.

Apesar de o nosso estudo, em relação aos estudos mencionados, ter um maior número de doentes incluídos, comparar dois grupos, ter um maior seguimento pós AVC e avaliar o comportamento da enxaqueca prévia assim como da enxaqueca de “novo” não atribuída directamente ao AVC, apresenta algumas limitações.

Como principais limitações deste estudo temos que referir que ao tratar-se de um estudo retrospectivo baseia-se na memória dos doentes/cuidadores o que pode introduzir viés de memória, de informação. O diagnóstico de enxaqueca baseou-se num instrumento de screening e não segundo os critérios da IHS⁽¹¹⁾. No entanto este questionário está validado para a população portuguesa com uma sensibilidade de 0.94 (95% CI 0.87-0.97) e especificidade de 0.60 (95% CI 0.46-0.73). Por outro lado, foi necessário basear a divisão dos grupos de estudo na colheita de dados de processos clínicos (viés de seleção). Em alguns doentes não foi possível a descrição detalhada do exame de imagem, o que dificultou a identificação da localização exata da lesão e tornou difícil formar grupo estudo / controlo. A escassa representação do grupo de controlo, existindo apenas um caso de enxaqueca no grupo sem lesão do tronco, comprometeu a comparabilidade entre os dois grupos. Por fim, a ausência de dados sobre o controlo de factores de risco vascular, consumo de álcool, medicação e depressão, que podem influenciar a ocorrência de crises de enxaqueca, é mais uma limitação deste estudo.

Poderíamos assinalar que a alteração do padrão de enxaqueca se pode relacionar com o aumento da idade dos doentes. De facto, espera-se que com a idade as características da enxaqueca se alterem⁽⁷⁶⁾, no entanto entendeu-se desaparecimento da enxaqueca não apenas diminuição/ausência da cefaleia mas também das náuseas, vómitos, fotofobia ou incapacidade.

5. CONCLUSÃO

Apesar de se observar uma tendência para o desaparecimento da enxaqueca após alterações a nível do tronco cerebral, no futuro serão necessários mais estudos com amostras maiores para compreender se este padrão é significativamente diferente nos casos com e sem lesão do tronco cerebral

De um modo geral, como é também sugerido por outros autores ^(65, 66) a razão para a “perda” da enxaqueca não está esclarecida mas poderá ser devida a rearranjos estruturais e funcionais do sistema trigemiovascular, alterando a resposta daquele a estímulos desencadeantes de enxaqueca ou factores externos independentes da localização.

Com a presente investigação constatamos que a lesão a nível do tronco cerebral provoca alterações no padrão de enxaqueca prévia (desaparecimento), com esta informação podemos “desconfiar” que esta zona anatómica tem que estar envolvida na génese da enxaqueca e o controlo desta patologia envolve, seguramente, um reequilíbrio das estruturas nervosas a nível do tronco cerebral.

É assim fundamental investir em novos estudos que envolvam alvos terapêuticos a nível do tronco cerebral para conseguirmos, futuramente, um tratamento eficaz desta patologia.

6. Referências Bibliográficas

1. Pearce JM. Historical aspects of migraine. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:1097-103.
2. Teixeira E. Estudo prospectivo das perturbações visuais associadas a enxaqueca [Mestrado]: Lisboa; 2009.
3. IHS. <http://www.ihs-headache.org> 2014.
4. Memorandum and articles of association of International Headache Society, (1994).
5. SPC. http://www.cefaleias-spc.com/?page_id=85 2014.
6. Holland PR, Afridi SK. Migraine Pathophysiology *ACNR*. 2014;13:19-21.
7. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain®*. 2013;154:S44-S53.
8. Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Annals of neurology*. 2009;65(5):491-8.
9. Martins I. Enxaqueca Da Clínica para a Etiopatogenia *Acta Med Port*. 2009;22:589-98.
10. Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB. Assessing and Managing All Aspects of Migraine: Migraine Attacks, Migraine-Related Functional Impairment, Common Comorbidities, and Quality of Life. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(5):422-35.
11. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33(9):629-808.
12. Martelletti P, Birbeck GL, Katsarava Z, Jensen RH, Stovner LJ, Steiner TJ. The Global Burden of Disease survey 2010, Lifting The Burden and thinking outside-the-box on headache disorders. *The journal of headache and pain*. 2013;14(1):13.
13. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen R, Katsarava Z, Martelletti P, Stovner LJ. Lifting the burden: the first 7 years. *The journal of headache and pain*. 2010;11(6):451-5.

14. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. *The journal of headache and pain*. 2013;14(1):1.
15. Kurth T, Diener HC. Migraine and stroke: perspectives for stroke physicians. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(12):3421-6.
16. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Current cardiology reports*. 2014;16(9):524.
17. Monteiro JM. Cefaleias. Estudo Epidemiológico e Clínico de uma População Urbana [Doutoramento]: ICBAS - Porto; 1995.
18. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine--a great story wrecked by the facts. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 1):6-7.
19. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruuse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 1):16-25.
20. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2008;28:226-36.
21. Reicher A, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide: an update on the biology. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(3):241-6.
22. Spierings EL. Pathogenesis of the Migraine Attack. *The Clinical Journal of Pain*. 2003;19:255-62.
23. Woods R, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache *The New England Journal of Medicine*. 1994;331:1689 –92.
24. Denuelle M. Posterior Cerebral Hypoperfusion in Migraine without Aura. 2009. p. 1-5.
25. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature reviews Neuroscience*. 2011;12(10):570-84.
26. Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis *Neurology*. 2003;61(4):2-4.
27. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of neurology*. 2011;70(5):838-45.

28. Geppetti P, Rossi E, Chiarugi A, Benemei S. Antidromic vasodilatation and the migraine mechanism. *The journal of headache and pain*. 2012;13(2):103-11.
29. Franceschini A, Vilotti S, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Nistri A, Fabbretti E. TNFalpha levels and macrophages expression reflect an inflammatory potential of trigeminal ganglia in a mouse model of familial hemiplegic migraine. *PloS one*. 2013;8(1):e52394.
30. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Current opinion in neurology*. 2012;25(3):252-62.
31. Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2012;32(8):607-20.
32. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. *Jama*. 2012;308(18):1889-97.
33. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(7):1765-70.
34. Knight YE, Goadsby PJ. The Periaqueductal Grey Matter Modulates Trigemino-vascular Input: A Role in Migraine? *Neuroscience*. 2001;106(4):793-800.
35. Veloso F, Kumar K, Toth C. Headache Secondary to Deep Brain Implantation. *Headache*. 1998;38:507-15.
36. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2002;22:107-11.
37. Panconesi A, Bartolozzi ML, Guidi L. Migraine pain: reflections against vasodilatation. *The journal of headache and pain*. 2009;10(5):317-25.
38. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 4):932-9.
39. Monteith TS, Goadsby PJ. Acute migraine therapy: new drugs and new approaches. *Current treatment options in neurology*. 2011;13(1):1-14.

40. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 1):232-41.
41. Borsook D, Burstein R. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2012;32(11):803-12.
42. Meyer JS, Terayama Y, Konno S, Margishvili GM, Akiyama H, Rauch RA, et al. Age-related cerebrovascular disease alters the symptomatic course of migraine *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1998;18:202-8.
43. Tavares I, Lima D, Almeida A. Neurobiologia da Dor: Mecanismos de Transmissão e Modulação da Informação Nociceptiva. *Dor*. 2014;22(4):5 - 19.
44. Louçano M, Tavares I. Papel Central da Substância Cinzenta Periaqueductal no Controlo da Dor: Como Conciliar os Últimos Avanços dos Estudos Clínicos e Básicos? *Dor*. 2014;22(4):20-4.
45. Saúde D-Gd. Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números - 2015

In: *Análise DdSdle*, editor. Lisboa 2016.
46. Uva M, Dias C. Prevalência de Acidente Vascular Cerebral na população portuguesa: dados da amostra ECOS 2013. *Boletim Epidemiológico Observações*. 2014;3(9):12-4.
47. Querol-Pascual MR. Clinical approach to brainstem lesions. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2010;31(3):220-9.
48. Kruger E, Teasell R, Salter K, Foley N, Hellings C. The rehabilitation of patients recovering from brainstem strokes: case studies and clinical considerations. *Topics in stroke rehabilitation*. 2007;14(5):56-64.
49. Kuo CY, Yen MF, Chen LS, Fann CY, Chiu YH, Chen HH, et al. Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study. *PloS one*. 2013;8(1):e55253.
50. Rist PM, Buring JE, Kase CS, Schurks M, Kurth T. Migraine and functional outcome from ischemic cerebral events in women. *Circulation*. 2010;122(24):2551-7.
51. Kurth T, Chabriat H, Bousser M-G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *The Lancet Neurology*. 2012;11(1):92-100.

52. Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: In search of shared mechanisms. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2014.
53. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *Jama*. 2009;301(24):2563-70.
54. Spalice A, Del Balzo F, Papetti L, Zicari AM, Properzi E, Occasi F, et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity? *Italian Journal of Pediatrics*. 2016;42(41).
55. Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015;15(3):5.
56. Guidetti D, Rota E, Morelli N, Immovilli P. Migraine and stroke: "vascular" comorbidity. *Frontiers in neurology*. 2014;5:193.
57. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: a prospective study. *European journal of pain*. 2012;16(8):1128-36.
58. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *Journal of neurology*. 2010;257(9):1446-52.
59. Widar M, Samuelsson L, Karlsson-Tivenius S, Ahlstrom G. Long-term pain conditions after a stroke. *J Rehabil Med*. 2002;34:165-70.
60. Klit H, Finnerup NB, Overvad K, Andersen G, Jensen TS. Pain following stroke: a population-based follow-up study. *PloS one*. 2011;6(11):e27607.
61. Vestergaard K, Andersen G, Nielsen M, Jensen T. Headache in stroke *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24:1621-4.
62. Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, Lang W, Lalouschek W. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(2):e1-3.
63. Salgado AV, Ferro JM. Headache in lacunar stroke. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1995;15:410-3.
64. Verdelho A, Ferro JM, Melo T, Canhao P, Falcao F. Headache in acute stroke. A prospective study in the first 8 days. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2008;28(4):346-54.
65. Ferro JM, Melo T, Guerreiro M. Headaches in intracerebral hemorrhage survivors. *Neurology*. 1998;50:203-7.




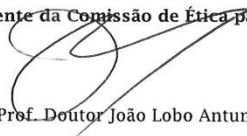
66. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Kasch H, Jensen TS, Finnerup NB. Development of persistent headache following stroke: A 3-year follow-up. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2014.
67. Obermann M, Gizewski ER, Limmroth V, Diener HC, Katsarava Z. Symptomatic migraine and pontine vascular malformation: evidence for a key role of the brainstem in the pathophysiology of chronic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2006;26(6):763-6.
68. Afridi SK, Goadsby PJ. New onset migraine with a brain stem cavernous angioma. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74:680-3.
69. Friedman D. Unilateral headache associated with a pontine infarction. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010;30(12):1524-6.
70. Wang Y, Wang X-S. Migraine-like Headache from an Infarction in the Periaqueductal Gray Area of the Midbrain Pain Medicine. 2013;14:948-9.
71. Frago YD, Brooks JB. Two cases of lesions in brainstem in multiple sclerosis and refractory migraine. *Headache*. 2007;47(6):852-4.
72. Gee JR, Chang J, Dublin AB. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: An imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005;45(6):670-7.
73. Arboix A, Grau-Olivares M, Garcia-Eroles L, Massons J, Comes E, Targa C. Clinical implications of headache in lacunar stroke: relevance of site of infarct. *Headache*. 2006;46(7):1172-80.
74. George F. Consentimento informado. In: Saúde-DGS DdQn, editor. 2013. p. 1-15.
75. Gil-Gouveia R, Martins I. Validation of the Portuguese version of ID-Migraine. *Headache*. 2010;50(3):396-402.
76. Bigal M, Lipton RB. Migraine at all ages. *Current Pain and Headache Reports* 2006;10:207-13.
77. Dees B, Coleman-Jackson R, Hershey LA. Managing migraine and other headache syndromes in those over 50. *Maturitas*. 2013;76(3):243-6.
78. Lantz M, Kostulas K, Waldenlind E, Sjostrand C. Prevalence of migraine headache in an in-patient stroke population. *Acta neurologica Scandinavica*. 2015;131(5):290-7.

7. Anexos

Ficha de avaliação do doente

Mestrado em Ciências da Dor	
Projecto de Investigação: Enxaqueca após AVC do Tronco Cerebral	
Ficha de Avaliação do doente	
Investigadora: Joana Henriques Sequeira	
Nome:	
Idade:	Data de Nascimento:
Morada:	
Data de Internamento:	Serviço no CMRA:
Diagnóstico:	
Idade na data do AVC:	
Quadro clínico / Exame de imagem (informação retirada do processo):	
Tem tido dores de cabeça nos últimos 3 meses:	
Data de início de cefaleias:	
Características (tipo, frequência, duração da crise, lateralidade, intensidade):	
São acompanhadas por náuseas, vômitos, fotofobia, incapacidade para trabalho?	
Agora pense no seu passado...	
Tinha dores de cabeça antes do AVC?	
Idade de início de cefaleias:	
Características (tipo, frequência, duração da crise, lateralidade, intensidade):	
São acompanhadas por náuseas, vômitos, fotofobia, incapacidade para trabalho?	

Parecer da comissão de ética mista CHLN/FMLUL

			
Presidente	Exma. Senhora		
Prof. Doutor João Lobo Antunes (CHLN/FML)	Dra. Joana Henriques Sequeira		
Vice-Presidente	Rua Sousa Lopes, Lote MNO - Apartamento 1406		
Profª. Doutora Maria Luísa Figueira (CHLN)	1600-207 LISBOA		
Membros			
Dra. Ana Luísa Figueiras (CHLN)			
Prof. Doutor Carlos Calhaz Jorge (CHLN)			
Dra. Elisa Pedro (CHLN)			
Padre Fernando Sampaio (CHLN)			
Dra. Graça Nogueira (CHLN)			
Mestre Enª. Isabel Córte-Real (CHLN)			
Dr. Mário Miguel Rosa (CHLN)			
Prof. Doutor António Barbosa (FMUL)			
Prof. Doutor António Vaz Carneiro (FMUL)			
Prof. Doutor João Lavínha (FMUL)			
Prof. Doutor Manuel Villaverde Cabral (FMUL)			
Prof. Doutor José Barata Moura (FMUL)			
Profª. Doutora Maria Do Céu Rueff (FMUL)			
Lisboa, 30 de Dezembro de 2013			
Nossa Refª. Nº 1129/13			
Assunto: Projecto de Investigação "Enxaqueca após Acidente Vascular do Tronco Cerebral"			
Relator - <i>Dr. Mário Miguel Rosa</i>			
Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe, a realizar no âmbito do Curso de Mestrado em Ciências da Dor da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, obteve, na reunião realizada em 19 de Dezembro de 2013, parecer favorável da Comissão de Ética.			
Com os melhores cumprimentos,			
O Presidente da Comissão de Ética para a Saúde			
			
Prof. Doutor João Lobo Antunes			
COMISSÃO DE ÉTICA CHLN/FML			
Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes			
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90			
Av. Professor Egas Moniz			
1649-035 LISBOA			
		Alameda das Linhas de Torres, 117	
		1769-001 LISBOA	
		Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 2	
		www.chln.pt	

Parecer da comissão de ética para a Saúde CMRA

OFÍCIO

Santa Casa da Misericórdia de Lisboa
Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão

Exma. Senhora
Dra. Joana Henriques Sequeira
S.R.A 3 – C.M.R.A

V/ Ref.	S/ Comunicação	N/ Ref.	Data
		0969	07.06.2013

Assunto: Pedido de autorização para realização de Projeto de Investigação sobre: "Enxaqueca após Acidente Vascular do Tronco Cerebral – estudo observacional, transversal e retrospectivo numa população de doentes internados no CMRA num período de 5 anos, no âmbito de um Curso de Especialização em Ciências da Dor."

Exma. Senhora,

Em resposta ao seu pedido referido em assunto, e que foi objeto de Reunião de Conselho Diretivo, informo V. Exas. de que o trabalho referido em epígrafe, foi avaliado pela Comissão de Ética para a Saúde do CMRA com o seguinte parecer, a citar:

"A Comissão de Ética para a Saúde do CMRA considerou cumpridos, os requisitos para a realização deste estudo; deverá ser considerado a elaboração e aplicação de documento referente ao consentimento informado para integrar o estudo."

Com os melhores cumprimentos,



Maria de Jesus Rodrigues
Diretora Clínica

Rua Conde Barão - Alcoitão 2649-506 Alcabideche
Tel. 21 460 83 07 Fax: 21 460 83 88 Email: secdirclinica-cmra@scml.pt

Consentimento informado de participação no estudo

Formulário de Consentimento Informado de Participação no Estudo

Investigadora responsável: Joana Henriques Sequeira- Fisiatra

Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão

Eu, _____ abaixo-assinado (nome completo do doente)

_____,
certifico que concordo em participar voluntariamente no estudo intitulado: **Enxaqueca após Acidente Vascular do Tronco Cerebral.**

Confirmando que me foram explicados todos os procedimentos de investigação, tendo-me sido dada a oportunidade de fazer as perguntas que achei necessárias e obtive todas as respostas às minhas questões. Compreendo que o estudo não apresenta qualquer risco potencial.

Foi-me assegurado que em qualquer momento posso desistir de participar neste estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Data: ____/____/____

Assinatura _____

Ou Assinatura do representante legal _____

Contato do investigador: 926601477